

SERUM LIPID DEPRESSANT

Patent Number: JP61115022

Publication date: 1986-06-02

Inventor(s): KATSUYASU MANABU; others: 02

Applicant(s): SOGO YATSUKOU KK

Requested Patent: ☐ JP61115022

Application

Number: JP19840236790 19841112

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K31/16; A61K31/165; A61K31/19; A61K31/215; A61K31/265; A61K31/28;
A61K31/425; A61K31/555

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

NEW MATERIAL: To compound of formula I [A forms a 5-6-membered ring containing S, O or N together with the =C=N- bond, or is -CH=N-R without forming a ring (R is H or group of formula II; R1 is OH, NH2, etc.; R3 is alkylene or phenylene; n is 0 or 1; X is O, S, etc.); B forms a monocyclic group containing -C=C- bond or is R6-CR4=CR5- (R4 and R5 are H, aryl, alkyl, etc.); R6 is OH, mercapto, etc.] and its salt.

EXAMPLE: N-2-hydroxymaphyhylmethyleneglycine methyl ester.

USE: A serum lipid depressant. It has remarkable serum lipid depressing activity, HDL-cholesterol increasing activity and chelate forming capability, and extremely high safety.

PREPARATION: The compound of formula V (a compound of formula I wherein A is thiazoline ring and B is benzene ring) can be prepared in high yield and purity by the deammoniation reaction of 2-hydroxybenzonitrile of formula III with cysteine of formula IV.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-115022

⑬ Int.Cl.⁴A 61 K 31/16
31/165
31/19
31/215
31/265
31/28
31/425
31/555

識別記号

ADN

庁内整理番号

7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C
7330-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)6月2日

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 血清脂質低下剤

⑯ 特 願 昭59-236790

⑰ 出 願 昭59(1984)11月12日

⑱ 発 明 者 勝 保 学 日野市旭ヶ丘2-28-2 プチメゾン鈴栄202
 ⑱ 発 明 者 大 沢 靖 子 鎌倉市西鎌倉2-19-22
 ⑱ 発 明 者 久 留 美 恵 子 川崎市中原区北谷町95
 ⑲ 出 願 人 相互薬工株式会社 東京都千代田区大手町2丁目6番2号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 戸田 親男
 最終頁に続く

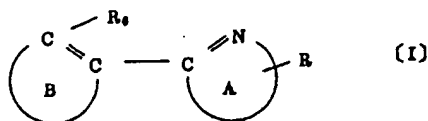
明 細 書

1. 発明の名称

血清脂質低下剤

2. 特許請求の範囲

下記的一般式(I)で示される化合物及びその塩類を含有することを特徴とする血清脂質低下剤。



式中

(i) Aは、 >C=N- 結合とともに硫黄、酸素あるいは窒素を含む5～6員環を形成するか；

若しくは

環を形成することなく $-\text{CH=N-R}$ を表わし；

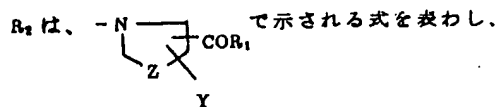
(但し、

Rは、H、 $\text{<R}_2 \text{>}_n \text{C} \begin{smallmatrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{X} \end{smallmatrix} \text{R}_1$ あるいは

$\text{<R}_2 \text{>}_n \text{C} \begin{smallmatrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{X} \end{smallmatrix} \text{R}_2$ を表わし；

(式中、

R₁は、水酸基、アルコキシ基、あるいはアミノ基を表わし、



式中、Zは炭素、硫黄、酸素あるいは窒素原子を表わし；

Yは水素、水酸基、メルカプト、アルキル基、アルコキシ基、あるいはアルキルチオ基を表わし、

R₂は、アルキレンあるいはフェニレン基を表わし、

nは、0あるいは1であり、

Xは、酸素あるいは硫黄原子を表わす。))

(ii) Bは、 $-\text{C}=\text{C}-$ 結合を有する単環あるいは縮合した芳香族環を表わすか；

若しくは

環を形成することなく $\text{R}_2 - \text{C}=\text{C} -$ を表わし；

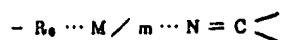
(但し、

R_4 、 R_5 は、同一又は異なつてもよく、水素、アリール基、アルキル基あるいはアラルキル基を表わし；

R_6 は、水酸基、メルカプト、アルコキシ基あるいはアルキルチオ基を表わす。）

又は、

(f) R_6 が A 環の >C=N- 結合とともに金属原子を介して



で示されるキレートを形成する。

(但し、

M は金属原子、m は自然数を表わし、 R_6 は上記に定義したのと同じ意味を表わすほか更に -O-、-S- を表わす。)

3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規にして有用な血清脂質低下剤に関する。

心臓病、とりわけ冠状動脈疾患は、欧米諸国における死因の最上位を占めている。そして、我が

国においても食生活の欧風化にともない、冠状動脈疾患が死因の上位を占めるようになり、大きな社会問題となつてゐる。

冠状動脈疾患、心臓病は、(1)高血圧症、(2)高脂血症、(3)動脈硬化症が主たる原因とされている。これらの主因のうち、高血圧症に対しては有効な薬剤、治療法が開発され、実用化されているものも多数認められる。しかしながら、高脂血症、動脈硬化症に対しては有効な薬剤、治療法は開発されていないのが現状である。このような現状に鑑み、冠状動脈疾患に対処すべく、有効な血清脂質低下剤の開発が強く希望されていた。

そのために鋭意研究を行つた結果、キレート形成能を有する化合物を持つ生理活性に着目するにいたり、化合物のスクリーニング、血清脂質低下効果の確認、安全性のチェック、及び製剤化の検討等広範な研究を更に実施し、ここに本発明を完成したのである。

すなわち、本発明は、下記的一般式(I)で示される化合物及びその塩、エステル、アミド類を有

式(I)中の、Z は炭素、硫黄、酸素あるいは窒素原子を表わし；

Y は水素、水酸基、メルカプト、アルキル基、アルコキシ基、あるいはアルキルチオ基を表わし、

R_6 は、アルキレンあるいはフェニレン基を表わし、

n は、0 あるいは 1 であり、

X は、酸素あるいは硫黄原子を表わす。))

(f) B は、 -C=C- 結合を有する単環あるいは縮合した芳香族環を表わすか；

若しくは

環を形成することなく $R_6 - \text{C} = \text{C} -$ を表わし；

(但し、

R_4 、 R_5 は、同一又は異なつてもよく、水素、アリール基、アルキル基あるいはアラルキル基を表わし；

R_6 は、水酸基、メルカプト、アルコキシ基あるいはアルキルチオ基を表わす。)

又は、

式中

(f) A は、 >C=N- 結合とともに硫黄、酸素あるいは窒素を含む 5～6 員環を形成するか；

若しくは

環を形成することなく -CH=N-R を表わし；

(但し、

R は、H、 $\text{<R}_3 \text{>}_n \text{C} = \text{R}_1$ あるいは

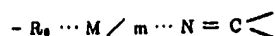
$\text{<R}_3 \text{>}_n \text{C} = \text{R}_2$ を表わし；

(式中、

R_1 は、水酸基、アルコキシ基、あるいはアミノ基を表わし、

R_2 は、 $\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{Z} \quad \text{Y} \end{array} \text{COR}_1$ で示される式を表わし、

(f) R_3 が A 環の $>C=N-$ 結合とともに金属原子を介して

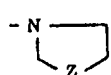


(但し、

M は金属原子、m は自然数を表わし、 R_3 は上記に定義したのと同じ意味を表わすほか更に $-O-$ 、 $-S-$ を表わす。)

本発明の有効成分化合物 (I) において、A は、 $>C=N-$ 結合とともに S、O、若しくは N 原子を含有する 5～6 員環を表わし、例えば、チアゾリン、オキサゾリン、イミダゾリン、ピリミジン、4H-1,3-チアジン、4H-1,2,5-オキサジアジン等が挙げられる。

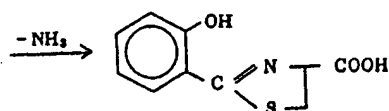
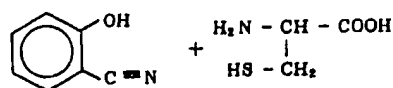
また、A は $-CH=N-R$ (シッフの塩基) も表わすが、R が $R_1 \rightarrow n C \times R_2$ の場合の R_2 骨格



としては、ピロリジン、チアゾリジ

ン若しくはイミダゾリンを例挙することができる。

B は、二重結合を有する芳香族環を表わし、例



(1)

により R が $-COR_1$ で R_1 が $-OH$ である化合物 (I) が得られる。 R_1 が低級アルコキシ基である場合は、対応するアルコールとのエステル化により化合物 (I) を得る。R が $-COR_2$ の場合には式 (1) で得られた化合物と R_2 に対応するアミノ酸またはチアゾリジンカルボン酸等とのカップリング反応により化合物 (I) を得る。

A がチアゾリン環で B が $-C=C-$ の場合は



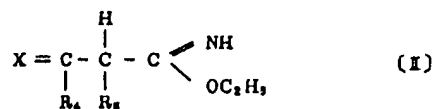
えばベンゼン環、ナフタリン環を表わす。また、R が $R_4 - C = C -$ を表わす場合、 R_4 、 R_5 は、H、



アルキル、アリール、アラルキルを表わすが、アリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル基等が例挙されるし、アラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、シンナミル、ステリル基等が例挙される。 R_5 としては、OH、SH、O-アルキル、S-アルキルの各基が挙げられる。

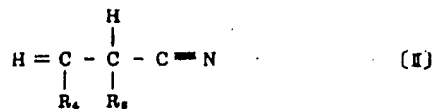
本発明の有効成分化合物は、例えば、次のような方法によつて高収率で高純度のものが自由を得られる。

本発明の有効成分化合物 (I) において、例えば A がチアゾリン環を形成し B がベンゼン環を形成している場合には一例として 2-ヒドロキシベンゾニトリルとシステインから脱アンモニアすること



(X は酸素または硫黄)

(I) 式で表わされるイミノエーテルとシステインエステルまたはセリンエステルを希媒中で脱アンモニアすることにより化合物 (I) が得られる。R が $-COR_2$ の場合にはイミノエーテルとシステインエステルまたはセリンエステルから得られる化合物を常法によりエステル加水分解したのち、通常のパプチド合成法により R_2 をカップリングさせてもよいし、あらかじめ R_2 をカップリングさせたシステイン誘導体を用いてイミノエーテルと反応させてもよい。



(X は酸素または硫黄)

または式 (II) で表わされるニトリルとシステイ

(f) R_0 がA環の $>C=N-$ 結合とともに金属原子を介して

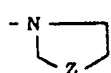


(但し、

Mは金属原子、mは自然数を表わし、 R_0 は上記に定義したのと同じ意味を表わすほか更に $-O-$ 、 $-S-$ を表わす。)

本発明の有効成分化合物(I)において、Aは、 $>C=N-$ 結合とともにS、O、若しくはN原子を含有する5～6員環を表わし、例えば、チアゾリン、オキサゾリン、イミダゾリン、ピリミジン、4H-1,3-チアジン、4H-1,2,5-オキサジアジン等が挙げられる。

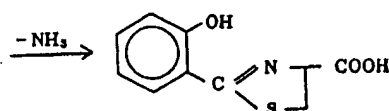
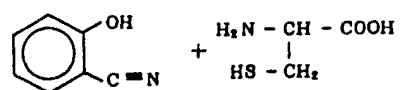
また、Aは $-CH=N-R$ (シッフの塩基) も表わすが、Rが $n R_1 \rightarrow n C \times R_2$ の場合の R_1 骨格



としては、ピロリジン、チアゾリジ

ン若しくはイミダゾリンを例挙することができる。

Bは、二重結合を有する芳香族環を表わし、例



(1)

によりRが $-COR_1$ で R_1 が $-OH$ である化合物(I)が得られる。 R_1 が低級アルコキシ基である場合は、対応するアルコールとのエステル化により化合物(I)を得る。Rが $-COR_2$ の場合には式(1)で得られた化合物と R_2 に対応するアミノ酸またはチアゾリジンカルボン酸等とのカップリング反応により化合物(I)を得る。

Aがチアゾリン環でBが $-C=C-$ の場合は

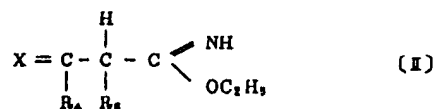


えばベンゼン環、ナフタリン環を表わす。また、Rが $R_4 - C = C - R_5$ を表わす場合、 R_4 、 R_5 は、H、

アルキル、アリール、アラルキルを表わすが、アリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル基等が例挙されるし、アラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、シンナミル、ステチル基等が例挙される。 R_0 としては、OH、SH、O-アルキル、S-アルキルの各基が挙げられる。

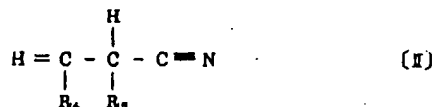
本発明の有効成分化合物は、例えば、次のような方法によつて高収率で高純度のものが自由に得られる。

本発明の有効成分化合物(I)において、例えばAがチアゾリン環を形成しBがベンゼン環を形成している場合には一例として2-ヒドロキシベンゾニトリルとシステインから脱アンモニアすること



(Xは酸素または硫黄)

(I)式で表わされるイミノエーテルとシステインエステルまたはセリンエステルを希媒中で脱アンモニアすることにより化合物(I)が得られる。Rが $-COR_2$ の場合にはイミノエーテルとシステインエステルまたはセリンエステルから得られる化合物を常法によりエステル加水分解したのち、通常のパプチド合成法により R_2 をカップリングさせてもよいし、あらかじめ R_2 をカップリングさせたシステイン誘導体を用いてイミノエーテルと反応させてもよい。

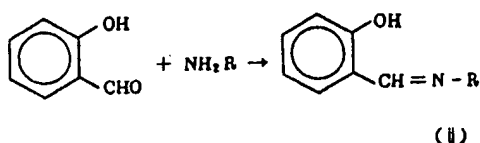


(Xは酸素または硫黄)

または式(II)で表わされるニトリルとシステイ

ンから脱アンモニウムすることによつても化合物(I)が得られる。

Aがシッフ塩基を形成しBがベンゼン環を形成している場合にはたとえばアミノ酸またはそのエステルとサリチルアルデヒドとを脱水縮合することにより化合物(I)が得られる。



アミノ酸またはそのエステルを用いて得られる化合物(I)はRが $-\text{R}_1-\text{COR}_2$ であるが $-\text{R}_1-\text{COR}_2$ である化合物(I)を得るにはあらかじめ通常のペプチド合成法により $\text{NH}_2-\text{R}_1-\text{COR}_2$ で示される化合物を合成しておき、これをサリチルアルデヒドと脱水縮合させるのがよい。

以上のようにして得られる本発明の有効成分化合物(I)は通常の分離手段たとえば抽出・炭縮・戸過・再結晶・カラムクロマトグラフィーなどの

手段を用いて反応液より単離することができる。

化合物(I)において R_1 が $-\text{OH}$ の場合にはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩などの塩の形で単離することもできる。

化合物(I)は合成素材として用いるアミノ酸によつて2ないし4個の光学異性体が存在し得るが、これら個々の異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明の化合物に含まれるものであり必要に応じて各々単離することもできる。たとえば合成素材であるアミノ酸を単一の異性体に限定して反応を行う方法や異性体混合物を通常の分離方法たとえば光学活性酸や光学活性塩基と塩を生成させる方法、カラムクロマトグラフィー分別結晶法などによつてそれぞれの異性体に分離する方法などがある。

本発明の有効成分化合物(I)がエノール型をとる場合に置換基の位置によりZ体とE体が存在するが血清脂質低下剤としては、強力なキレート形成能を有するZ体が好ましい。

本発明において、血清脂質低下剤として有用な化合物は、後記するもののほか、例えば次のものが挙げられる。

(1) N-2-ヒドロキシナフチルメチレングリシンメチルエステル

(2) N-2-メトキシベンジリデングリシンメチルエステル

(3) N-2-エトキシベンジリデングリシンメチルエステル

(4) N-2-プロポキシベンジリデングリシンメチルエステル

(5) N-2-メチルチオベンジリデングリシンエチルエステル

(6) N-2-エチルチオベンジリデングリシンエチルエステル

(7) N-2-ヒドロキシベンジリデンアミノチオ-O-酢酸

(8) N-2-ヒドロキシベンジリデンアミノチオ-O-酢酸エチルエステル

(9) N-2-ヒドロキシベンジリデンアミノジ

チオ酢酸

11 N-2-ヒドロキシベンジリデンアミノチオ-O-酢酸

12 N-2-ヒドロキシベンジリデンアミノチオ-O-酢酸エチルエステル

13 N-2-ヒドロキシベンジリデングリシンアミド

14 N-2-ヒドロキシベンジリデンカルバミン酸

15 N-2-ヒドロキシベンジリデングリシル-L-メチルプロリンメチルエステル

16 N-2-ヒドロキシベンジリデングリシル-L-メルカプトプロリンメチルエステル

17 N-2-ヒドロキシベンジリデングリシル-L-メトキシプロリンメチルエステル

18 N-2-ヒドロキシベンジリデングリシル-L-エチルチオプロリンメチルエステル

19 N-2-ヒドロキシベンジリデングリシル-L-ピロリジン-4-カルボン酸メチルエステル

- ⑭ N-2-ヒドロキシベンジリデングリシル
-チアゾリン-4-カルボン酸メチルエステル
- ⑮ N-2'-ヒドロキシベンジリデングリシル
-イミダゾリン-5-カルボン酸メチルエステル
- ⑯ N-2-ヒドロキシベンジリデンチオカル
バモイル-L-プロリンメチルエステル
- ⑰ N-2-ヒドロキシベンジリデンカルバモ
イル-L-プロリンメチルエステル
- ⑱ N-(2-(α -ベンジルフエナシル)チ
アゾリン-4-カルボニル)-L-プロリン
- ⑲ 2-(2'-ヒドロキシフェニル)オキサゾ
リン-4-カルボン酸
- ⑳ 2-(2'-ヒドロキシフェニル)イミダゾ
リン-4-カルボン酸
- ㉑ 2-(2'-ヒドロキシフェニル)ピリミジ
ン-4-カルボン酸
- ㉒ 2-(2'-ヒドロキシフェニル)4H-1,
3-チアジン-4-カルボン酸
- ㉓ 3-(2'-ヒドロキシフェニル)4H-1,
2,5-オキサジアジン-4-カルボン酸

- ㉔ 2-(2'-メトキシフェニル)チアゾリン
-4-カルボン酸
- ㉕ 2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリ
ン-5-カルボン酸
- ㉖ 2-(2'-ヒドロキシフェニル)イミダゾ
リン-5-カルボン酸
- ㉗ ビスアセトニルチアゾリン亜鉛
- ㉘ ビス(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チ
アゾリン-4-カルボン酸メチルエステル)亜鉛
- ㉙ 2-(α -メチルフエナシル)チアゾリン
-4-カルボン酸ナトリウム
- ㉚ 2-フェナシルチアゾリン-4-カルボン
酸
- ㉛ N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チ
アゾリン-4-カルボニル)-L-ヒドロキシプ
ロリン

本発明の血清脂質低下剤は経口及び非経口投与
のいずれの投与形態も可能である。経口投与の場
合には、軟、硬カプセル剤又は錠剤、顆粒剤、細
粒剤、散剤として投与することができ、又非経口

投与の場合には、注射剤、点滴剤、座剤の形態で
も投与することができる。

本発明に係る有効成分を人に投与する場合、そ
の投与量は化合物の種類、症状、剤型によっても
異なるが、1日当たり20~2,000mgが適当で
あり、通常50~800mgとするのが好適である。

本発明の脂質低下剤は、毒性が低く、きわめて
安全性が高いという特徴を有する。すなわち、500
~1000mg/kgの経口投与でも、ラットには何
の異常も認められなかった。

本発明化合物の有効成分を製剤化するには常法
に従い、界面活性剤、賦形剤、滑沢剤、矯味剤、
矯臭剤、着色料、増香料、保存料、懸濁剤、凝固
剤、皮膜形成物質、コーティング助剤、その他佐
薬を適宜使用する。

次に本発明化合物の脂質低下活性を確認した試
験方法について述べる。

試験例1 正常ラットの血清脂質に対するアセト
ニルチアゾリン及びアセトニルチアゾ
リン-4-カルボン酸の効果

動物は体重120g前後の雌性ウイスター、今
暹米ラットを用いた。ラットは、餌、水を自由摂
取させ、薬物は500mg/kgの投与量で1日1回、
2週間連続経口投与した。最終投与後2時間後に
ラットを断頭殺鼠し、血清脂質を測定した。

表 1 正常ラットの血清脂質に対するアセトニルチアゾリンの効果

	Chol(mg/dl)	TG(mg/dl)	PL(mg/dl)	PFA(mBq/dl)	HDL-Chol(mg/dl)
正 常	72.1±4.4 (83.6)	97.2±22.1 (52.1)	123.8±30.8 (101.5)	0.422±0.058 (82.2)	32.8±4.5 (102.1)
アセトニルチアゾリン	60.3±8.6*	50.6±24.6*	125.6±15.2 (101.5)	0.347±1.071*	33.5±3.7 (102.1)

* $P < 0.05$ VS 正常ラット

() 内は正常ラットの値を100としたときのパーセント

表1に示すようにアセトニルチアゾリンは正常ラットの血清コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸をそれぞれ正常ラットの値の83.6、52.1、82.2%まで有意に減少させ、アセトニルチアゾリンに脂質低下作用のあることが確認された。又表2からも明らかなように、アセトニルチアゾリン-4-カルボン酸は血清コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸を有意に減少させ、一方抗動脈硬化作用を持つと言われているHDL-Cholを有意に上昇させた。

同様に、次の化合物について顕著な脂質低下作用のあることが確認された。

・ 2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボン酸

(m. p. 124.6~127.8℃)

・ N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-プロリン

(ジアステレオマー-A: m. p. : ca 94℃,

$(\alpha)_D^{25} = -22.49^\circ$ (C=1 CHCl₃))

ジアステレオマー-B: m. p. : ca 55℃

表 2 正常ラットの血清脂質に対するアセトニルチアゾリン

-4-カルボン酸の効果

	Chol(mg/dl)	TG(mg/dl)	PL(mg/dl)	PFA(mBq/dl)	HDL-Chol(mg/dl)
正 常	88.1±10.8 (80.8)	102.4±21.6 (53.4)	124.7±26.9 (104.7)	0.454±0.039 (52.9)	34.6±4.9 (124.6)
アセトニルチアゾリン-4-カルボン酸	71.2±4.7*	54.7±22.0***	130.5±17.3	0.240±0.069	43.1±7.3*

* $p < 0.05$ *** $p < 0.01$ **** $p < 0.001$ VS 正常ラット

() 内は正常ラットの値を100としたときのパーセント

$(\alpha)_D^{25} = +6.78^\circ$ (C=1 CHCl₃))

・ N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-チアゾリジン-4-カルボン酸

(m. p. : ca 92℃

$(\alpha)_D^{25} = -8.319^\circ$ (C=1 CHCl₃))

・ N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-ヒドロキシプロリンメチルエステル

(ジアステレオマー-A:

$(\alpha)_D^{25} = +6.129^\circ$ (C=1 DMSO))

ジアステレオマー-B:

$(\alpha)_D^{25} = -12.441^\circ$ (C=1 DMSO))

・ N-(2-(α -メチルフエナシル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-プロリン

(m. p. : 172~175℃

$(\alpha)_D^{25} = +15.0^\circ$ (C=1.0 1N NaOH))

・ L-N-(2-アセトニルチアゾリン-4-カルボニル)-L-プロリン

(m. p. : 159~162℃ (dec.))

試験例2 トライトン高脂血症ラットの血清脂質
に対するアセトニルチアゾリン及びア
セトニルチアゾリン-4-カルボン酸
の効果

動物は体重120g前後の雄性ウイスター、今
道系ラットを用いた。ラットは餌、水を自由摂取
させた。薬物は500mg/kgの投与量で1日1回、
2週間連続経口投与した。最終投与2時間後に、
トライトン-wR-1339を400mg/kgの投与
量で頸静脈内に注射し、6時間後にラットを断頭
殺鼠し、血清脂質を測定した。

結果を表3、4に示す。

表4 トライトン高脂血症ラットの血清脂質に
対するアセトニルチアゾリン-4-カル
ボン酸の効果

	Chol (mg/dl)	TG (mg/dl)
トライトン群	228.8±24.0	253.1±55.8
トライトン- アセトニルチ アゾリン-4 -カルボン酸 群	182.4±12.6*** (79.7)	184.2±36.73** (72.7)

** p<0.02, *** p<0.01 VS トライトン群
()内はトライトン群を100とした場合の
パーセント

表3 トライトン高脂血症ラットの血清脂質に
対するアセトニルチアゾリンの効果

	Chol (mg/dl)	TG (mg/dl)
トライトン群	241.5±11.5	266.17±265.0
トライトン- アセトニルチ アゾリン群	179.7±62.4*** (74.4)	160.3±155.9**** (60.2)

*** p<0.01, **** p<0.001 VS トライトン群
()内はトライトン群を100とした場合のパーセ
ント

表3に示すようにアセトニルチアゾリンはトラ
イトン高脂血症ラットに対しても血清コレステロ
ール、トリグリセリドを低下させる作用を持つて
いた。又表4から明らかなようにアセトニルチア
ゾリン-4-カルボン酸についても同様の作用が
確認された。以上の結果より、本発明化合物は顕
著な血清脂質低下作用を有し、抗動脈硬化作用を
持つHDL-コレステロールを上昇させる作用を
持つことが判明した。又、動脈壁へのCa²⁺の沈
着を防止することにより動脈硬化が防止できると
いう知見 (Science 213 1511-1512, 1981)
と、この化合物の強力なキレート形成能を考え合
わせると、動脈硬化症への本発明化合物の応用も
期待できるものである。

試験例3

試験例1と同様にして、次の化合物について血
清脂質低下剤としての有効性を確認した。

・ N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チ
アゾリン-4-カルボニル)-L-プロリンメチ
ルエステル

(A: m. p. 145.6 ~ 148.6 °C)

 $(\alpha)_D^{25} = -20.13^\circ$ (C=5, CHCl₃)

B: m. p. 104.0 ~ 109.2 °C

 $(\alpha)_D^{25} = +3.61^\circ$ (C=5, CHCl₃)

・ N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-チアゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル

(m. p. 100.8 ~ 103.0 °C)

 $(\alpha)_D^{25} = -22.06^\circ$ (C=1, CHCl₃)

・ N-(2-(α-メチルフエナシル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-プロリンメチルエステル

(ケト型: エノール型=1:1)

m. p. 166 ~ 167 °C

 $(\alpha)_D^{25} = +13.77^\circ$ (C=0.58, クロロホルム)

・ L-N-(2-アセチルチアゾリン-4-カルボニル)-L-プロリンメチルエステル

(m. p. 177.4 ~ 181.5 °C)

 $(\alpha)_D^{25} = -25.97^\circ$ (C=1, CH₃OH)

・ N-2-ヒドロキシベンジリデングリシン

(1)(2)及び17gのトウモロコシ澱粉を混和し7gのトウモロコシ澱粉から作ったペーストとともに顆粒化、この顆粒に5gのトウモロコシ澱粉と(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して錠剤1錠当たり(1)50mgを含有する錠剤1000個を製造する。

実施例2 注射剤

(1) アセチルチアゾリン-4-

カルボン酸 10g

(2) 塩化ナトリウム 9g

(3) クロロブタノール 5g

(4) 炭素水素ナトリウム 1g

全成分を蒸留水1000mlに溶解し、褐色アンブル1000個に1mlずつ分注し、窒素ガスで置換して封入する全工程は無菌状態で行なわれる。

実施例3~9

(1) 下記の化合物 各200g

(2) 乳糖 100g

(3) トウモロコシ澱粉 80g

(4) 結晶セルロース 100g

-メチルエステル

(m. p. 38 ~ 40 °C)

・ N-2-ヒドロキシベンジリデングリシン

-L-ヒドロキシプロリンメチルエステル

(m. p. 128 ~ 129 °C)

・ N-2-ヒドロキシベンジリデングリシン

-L-プロリンメチルエステル

(m. p. 98 ~ 101 °C)

・ N-(2-ヒドロキシベンジリデン)-3-

-アミノプロピオン酸

(m. p. 133.0 ~ 135.0 °C)

・ N-(2-ヒドロキシベンジリデン)-2-

-アミノ安息香酸

(m. p. 185.0 ~ 190.8 °C)

以下に本発明の実施例を示す。

実施例1 錠剤

(1) アセチルチアゾリン 50g

(2) 乳糖 90g

(3) トウモロコシ澱粉 29g

(4) ステアリン酸マグネシウム 1g

1000錠 170g

(5) ポリビニルピロリドン 15g

(6) ステアリン酸マグネシウム 5g

1000錠 500g

常法に従つて上記各成分を混和し、顆粒状とし圧縮成形して1錠500mgの錠剤1000錠を各々調製する。

(A) 2-(2'-ヒドロキシフェニル)イミダゾリン-5-カルボン酸

(B) ビスアセチルチアゾリン亜鉛

(C) ビス[2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボン酸メチルエステル]亜鉛

(D) N-2-ヒドロキシナフチルメチレンジリシンメチルエステル

(E) 2-(2'-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸

(F) 2-(2'-ヒドロキシフェニル)4H-1,3-チアジン-4-カルボン酸

(G) 3-(2'-ヒドロキシフェニル)4H-1,2,5-オキサジアジン-4-カルボン酸

実施例10 カプセル剤

(1) 2-(2'-ヒドロキシフェニル)	
チアゾリン-4-カルボン酸	200g
(2) 乳糖	150g
(3) トウモロコシ澱粉	100g
(4) 結晶セルロース	40g
(5) 軽質無水ケイ酸	5g
(6) ステアリン酸マグネシウム	5g
	<hr/>
	1000個 500g

常法に従つて、上記各成分を混和し、顆粒状としたものをカプセル1000個に充てんし、1個500mgのカプセル剤を調製する。

代理人 弁理士 戸 田 親 男

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

// C 07 C 119/06
149/24
153/00
C 07 D 207/16
417/06
(C 07 D 417/06
207:00
277:00)

7242-4C
7431-4C